



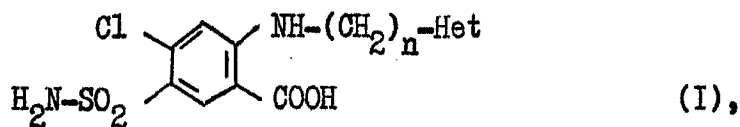
30 NOV

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE GmbH., de nacionalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS CLORO-SULFAMILANTRANILICOS SUSTITUIDOS".

.....oooo00oooo.....

Por las memorias impresas alemanas 1.122.541 y 1.129.501 se conoce ya una serie de ácidos sulfamilantranílicos de efecto diurético o salurético.

Se ha descubierto ahora que los ácidos clorosulfamilantranílicos sustituidos de la fórmula general I

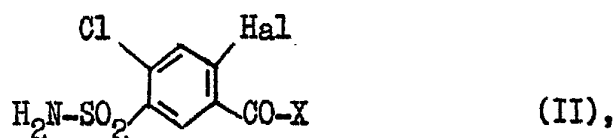




en la que n representa los números 2 ó 3 y Het significa el anillo de furano, de tiofeno o de piridina, tienen excelente efecto diurético y más ventajas frente a las sustancias conocidas.

Este resultado no era previsible puesto que en los correspondientes derivados de fenilo, con el alargamiento de cadena iba emparejada una gran disminución del efecto diurético en comparación con el compuesto con n = 1; así por ejemplo el efecto del ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-(β-fenetilamino)-benzoico descrito en el ejemplo 8 de la DAS 1.122.541 disminuye considerablemente en comparación con el ácido 3-sulfamil-4-cloro-6-bencilamino-benzoico (ejemplo 2 de la DAS 1.122.541), y el correspondiente compuesto fenilpropilo carece ya prácticamente de efecto.

La preparación de los nuevos ácidos cloro-sulfamil-antranílicos sustituidos (I) se lleva a cabo por métodos conocidos por reacción de compuestos de la fórmula general II



en la que Hal representa un átomo de halógeno y X significa un grupo hidroxilo, alcoxi o amino, con una amina de la fórmula general III



en la que n y Het tienen el significado indicado más arriba,



seguida en caso dado de una saponificación del grupo éster o amido al estado del grupo carboxilo libre.

Para la ejecución del procedimiento sugerido por el invento se calienta el ácido 2-halogen-4-cloro-sulfamilbenzoico
5 II (X=OH), de preferencia en un disolvente de alto punto de ebullición, con la correspondiente amina III empleando convenientemente un exceso de esta última. En lugar de los ácidos libres pueden emplearse también con buen resultado sus ésteres o amidas, en cuyo caso se saponifican seguidamente con álcali al estado
10 del ácido carboxílico libre. En general puede desistirse aquí de un aislamiento de los productos intermedios. Como ácidos 2-halogen-4-cloro-5-sulfamilbenzoicos se han acreditado principalmente los compuestos 2-cloro y 2-flúor.

Los productos del procedimiento forman sales solubles
15 en agua, por ejemplo sales de sodio, de potasio o de litio, y por consiguiente pueden administrarse por vía oral o parenteral tanto en su forma libre como en forma de sus sales. A este fin se emplean como tales o mezclados con los apropiados soportes farmacéuticos sólidos o líquidos, o sustancias auxiliares, en forma
20 de tabletas, grageas, cápsulas, soluciones, suspensiones o emulsiones.

A continuación se explica con más detalle el procedimiento según la idea del invento con los siguientes ejemplos.



30 NOV

E J E M P L O 1

Acido 2-(β -2-tienil-etilamino)-4-cloro-5-sulfamil-benzoico

Una solución de 15,9 g de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-
benzónico y 30,0 g de β -2-tienil-etilamina en 50,0 ml de dietilen-
glicol-éter dimetílico (diglyme) se calienta durante 3 horas
5 hasta 150°. Luego se enfría y se introduce agitando en ácido
clorhídrico helado, diluido, produciéndose así la cristalización.
La purificación posterior del producto amarillento de la reac-
ción se hace por disolución y precipitación con lejía de sosa/áci-
do clorhídrico tratando de paso con carbón.
10

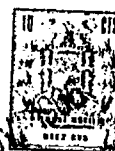
Se obtienen de esta manera 13,3 g (= 63 % del teórico)
de cristales incoloros del punto de fusión de 204 a 206°, el
cual tampoco aumenta ya más por recristalización a partir de al-
cohol.

15

E J E M P L O 2

Acido 2-(β -2-furil-etilamino)-4-cloro-5-sulfamil-benzoico.

31,6 g de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico y 52,0
g de β -2-furil-etilamina se disuelven en 100 ml de dietilenglicol-
éter dimetílico y se calientan durante 6 horas hasta 150°. Se con-
tinúa el tratamiento como se explica en el ejemplo 1 y se obtie-
nen 30,3 g (= 75 % del teórico) de cristales incoloros del punto
de fusión de 211-213°. Recristalizando a partir de alcohol aumenta
20



30 NOV

este último hasta 222 a 225°. Rendimiento: 21,1 g (= 52 % del teórico).

E J E M P L O 3

Acido 2-(γ -2-furil-propilamino)-4-cloro-5-sulfamil-benzoico

5 Empleado γ -2-furil-propilamina se obtiene por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 el ácido 2-(γ -2-furil-propilamino)-4-cloro-5-sulfamil-benzoico en forma de cristales incoloros del punto de fusión de 201 a 205°.

E J E M P L O 4

10 Acido 2-(β -2-piridil-etilamino)-4-cloro-5-sulfamil-benzoico

5,6 g de amida de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamil-benzoico se calientan 4 horas en el baño de vapor juntamente con 10,2 g de 2- β -aminoetil-piridina. Se vierte luego la solución en agua, produciéndose entonces la cristalización. Los cristales de color
15 rosa pálido se aspiran, se lavan con agua y se secan. De esta manera se obtienen 5,8 g (= 78 % del teórico) de amida de ácido 2-(β -2-piridil-etilamino)-4-cloro-5-sulfamil-benzoico del punto de fusión de 203 a 207°. Después de la recristalización a partir de metanol sube el punto de fusión hasta 216 a 219°. Con ácido
20 clorhídrico metanólico se puede obtener un clorhidrato del punto de fusión de 255 a 257°.

6 g de este clorhidrato se hierven en 27 ml de lejía



de sosa Zn durante 4 horas al reflujo. La solución obtenida se diluye entonces con agua, se gradúa en pH 8 y se filtra con carbón. Al acidular se obtienen cristales incoloros que, después de la recristalización a partir de alcohol, funden a 260 - 264° bajo descomposición.

E J E M P L O 5

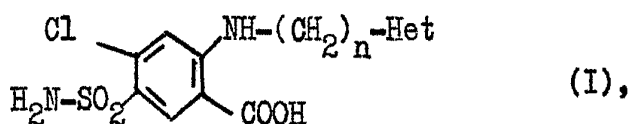
Acido 2-(γ-2-tienil-propil-amino)-4-cloro-5-sulfamil-benzóico

Empleando γ-2-tienil-propilamina se obtiene por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, el ácido 2-(γ-2-tienil-propil-amino)-4-cloro-5-sulfamil-benzoico con rendimiento del 51 %; punto de fusión 197 a 199°. Después de la recristalización a partir de alcohol/agua el compuesto funde a 205 - 207°.

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

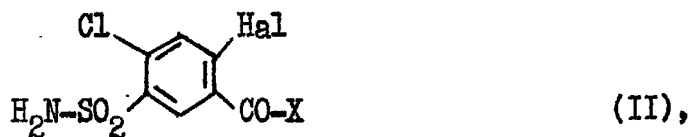
1.- Procedimiento de preparación de ácido cloro-sulfamil-antranílicos sustituidos de la fórmula general I



en la que n representa los números 2 ó 3 y Het significa un anillo



de furano, de tiofeno o de piridina, caracterizado porque de forma conocida se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II



5 en la que Hal representa un átomo de halógeno y X significa un grupo hidroxilo, alcoxi o amino, con una amina de la fórmula general III



10 en la que n y Het tienen el significado señalado más arriba, y en caso dado se saponifica seguidamente el grupo éster o amido al estado del grupo carboxilo libre.

2.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS CLORO-SULFAMIL-ANTRANILICOS SUSTITUIDOS.

15 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 de Noviembre 1966

CARLOS L. NA
F. S. VILLAS